

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ (экспериментальное исследование)

В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев, Е. Д. Якубенко,
М. С. Кишеня, С. В. Пищулина, А. В. Ельский

Национальный медицинский университет им. М. Горького;
Кафедра патологической физиологии, ЦНИЛ, Донецк, Украина

Lipid Peroxidation in Brain Injury (Experimental Study)

V. N. Yelsky, S. V. Zyablitsev, Ye. D. Yakubenko, M. S. Kishenya, S. V. Pishchulina, A. V. Yelsky

Department of Physiopathology, Central Research Laboratory, M. Gorky National Medical University, Donetsk, Ukraine

Цель — изучить общие механизмы формирования и этапности развития синдрома эндогенной интоксикации при травматической болезни. **Материал и методы.** У 130 животных с экспериментальной черепно-мозговой травмой (один удар по своду черепа свободно падающим грузом) исследовали состояние про- и антиоксидантной систем, активности ферментов в крови и гомогенатах ткани головного мозга; определяли маркеры эндогенной интоксикации — молекулы средней массы. По шкале определения степени неврологического дефицита А. Я. Евтушенко (1989) животные были разделены на две группы: 1-я — с благоприятным (компенсированным) течением посттравматического периода и 2-я — с неблагоприятным (декомпенсированным) течением. Использовали пакет прикладных статистических программ «STADIA. 6.1/prof», «STATISTIKA». **Результаты.** На примере черепно-мозговой травмы показаны закономерности формирования синдрома посттравматической эндогенной интоксикации. Синдром развивается по каскадному принципу с поэтапным вовлечением систем гомеостаза и усугублением тяжести течения травматической болезни. Его определяет запуск процессов липопероксидации с накоплением продуктов перекисного окисления липидов и истощение резервов антиоксидантных систем. Это приводит к гиперферментемии (усилению активности катепсина Д, кислой фосфатазы в тканях головного мозга и в крови) и накоплению токсических веществ (молекул средней массы) в крови (токсемии). **Ключевые слова:** синдром посттравматической эндогенной интоксикации, перекисное окисление липидов, черепно-мозговая травма.

Objective: to study the general mechanisms responsible for the formation and stepwise development of the endogenous intoxication syndrome in the injury. **Material and methods.** One hundred and thirty animals with experimental brain injury (a blow upon the calvarium delivered by a free weight falling) were examined to study the pro- and antioxidant systems, the enzymatic activity in the blood and brain tissue homogenates; the markers of endogenous intoxication, such as medium-weight molecules, were determined. According to the neurological deficit scale developed by A. Ya. Yevtushenko (1989), the animals were divided into 2 groups: 1) those with a good (compensated) posttraumatic course and 2) those with a poor (decompensated) one. A package of the applied statistical programs «STADIA.6.1/prof» and «STATISTIKA» was employed. **Results.** Brain injury was used as an example to show how the posttraumatic endogenous intoxication syndrome developed. The latter developed on the cascade principle with the stepwise involvement of the homeostatic systems and with the more aggravated injury. The syndrome is determined by the initiation of processes of lipid peroxidation with the accumulation of its products and by the exhausted spares of antioxidant systems. This leads to hyperenzymemia (the enhanced activity of cathepsin D, acid phosphatase in the brain tissues and blood) and to the blood accumulation of toxic substances (medium-weight molecules) (toxemia). **Key words:** posttraumatic endogenous intoxication syndrome, lipid peroxidation, brain injury.

Посттравматическая эндогенная интоксикация (травматический токсикоз) является патологическим процессом, характерным для острого периода травматической болезни (ТБ) [1, 2]. Наиболее ярко токсикоз проявляется при раздавливании-размозжении мягких тканей с последующим высвобождением из них токсических веществ, вызывающих формирование острой почечно-печеночной недостаточности [2, 3]. В последнее время появились достаточно убедительные доказатель-

ства формирования травматического токсикоза и при других видах повреждений [1, 4, 5].

При черепно-мозговой травме (ЧМТ) именно головной мозг является основным источником эндотоксикоза в организме [6–8]. Проявлением деструкции нейрональных мембран является увеличение активности ферментов, в частности, трансаминаз в оттекающей от головного мозга крови [1, 6, 9], что является прогностически неблагоприятным признаком [10].

Одним из основных факторов патогенеза острого периода ТБ при ЧМТ является церебральная гипоксия, которая создается в результате как местных, так и общих (системных) нарушений, а так же их сочетаний [11, 12]. Гипоксия приводит к прогрессирующему ацидозу

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Зяблицев Сергей Владимирович
E-mail: zsv@medic.donetsk.ua

Таблица 1

Показатель	Контроль	Группа	Показатели липопероксидации в крови ($M \pm m$)				
			Значения показателей на этапах исследования				
			15 мин	1 час	3 часа	24 часа	48 часов
ДК, Е/мл	1,96±0,20	1-я	2,44±0,42	3,80±0,62*	4,20±0,35*	5,00±0,10	3,75±0,24*
		2-я	3,07±0,27*	2,83±0,60	4,30±0,23*	5,1±0,26*	4,07±0,24*
МДА, мкмоль/г белка	6,5±0,3	1-я	8,3±1,1	11,2±1,6*	13,9±0,6*	18,3±2,3*	16,3±1,4*
		2-я	11,63±0,8*	10,9±1,3*	17,9±0,3*#	25,9±1,8	19,5±1,6*
ПГЭ, %	14,5±1,8	1-я	29,0±2,7*	25,4±1,2*	31,1±4,2*	25,2±1,8	23,2±1,2*
		2-я	28,2±1,8*	39,7±1,9*#	29,4±0,6*	26,6±0,8	20,8±0,8*

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении средних величин с контрольной группой; # — $p < 0,05$ при сравнении средних величин 2-й и 1-й групп.

мозговой ткани, внутриклеточному отеку и истощению пула макроэргов [6, 9]. Это, в свою очередь, интенсифицирует процессы повреждения клеточных мембран и, в первую очередь, — перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 4, 7]. Показано существенное накопление уже через 1 час после травмы продуктов ПОЛ: диеновых и триеновых конъюгатов, оснований Шиффа, при этом отмечено компенсаторное увеличение активности антиоксидантных систем (АОС) [6, 9].

Однако вопрос о формировании токсикоза в остром периоде ТБ при ЧМТ, его глубине, механизмах формирования и последовательности происходящих процессов на тканевом (в головном мозге) и системном уровнях остается открытым.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 130-и животных, в том числе 15-и контрольных (ложнооперированных) и 115-и экспериментальных. Травмирование и выведение животных из эксперимента производили согласно Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986). Травму наносили одним ударом по своду черепа свободно падающим грузом. Последующее вскрытие головного мозга показало, что у животных имела место закрытая ЧМТ при наличии кожной гематомы и перелома костей свода черепа без смещения, средней степени тяжести с наличием размозжения коры теменных и височных долей (в зоне удара) и основания лобных и височных долей (в зоне противоудара); повреждения вещества головного мозга в виде диффузных мелкоочечных кровоизлияний; «оболочечной» гематомы — в зоне удара. За 48 часов после травмы летальность составила 42%. По шкале определения степени неврологического дефицита А.Я. Евтушенко (1989) животные были разделены на две группы: 1-я — с благоприятным (компенсированным) течением посттравматического периода и 2-я — с неблагоприятным (декомпенсированным) течением.

При исследовании про- и антиоксидантной систем материалом для исследования служила кровь животных и гомогенаты ткани головного мозга. Извлечение головного мозга производили немедленно после декапитации на холоде (при +4°C), ткани замораживали в жидком азоте. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) ненасыщенных жирных кислот исследовали по Z. Plascer (1966) в модификации [13]. Уровень вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА) устанавливали по его реакции с тиобарбитуровой кислотой с последующим количественным определением окрашенного продукта спектрофотометрически [14]. Об интенсивности липопероксидации также судили по величине перекисного гемолита эритроцитов (ПГЭ), которую определяли колориметрически [15]. Содержание α -токоферола (α -ТФ) определяли по

методу [13]. Определение активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, катепсина Д (КД), а также фосфатаз: кислот (КФ-аза) и щелочной (ЩФ-аза) и трансаминаз (АлАТ и АсАТ) в сыворотке крови определяли спектрофотометрически [15]. Определения маркеров эндогенной интоксикации молекул средней массы (МСМ) проводили по спектрам поглощения света кислоторастворимой фракцией сыворотки крови в диапазоне 238–280 нм [15]. Показатели биохимического анализа регистрировали на спектрофотометре СФ-46 (Россия).

Математические данные были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных программ «STADIA. 6.1/prof», «STATISTIKA». Использовали методы множественных сравнений; в случае нормального закона распределения показателей, проводили однофакторный дисперсионный анализ, в случае закона распределения отличного от нормального — использовали критерий Крускала–Уоллиса. При выявлении статистически значимого отличия (на уровне значимости $p < 0,05$) для сравнения групп между собой использовали критерий Шефе (в случае закона распределения, отличного от нормального — критерий Дана).

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что содержание как первичных, так и конечных продуктов ПОЛ прогрессивно нарастало в обеих группах животных (табл. 1).

При этом не только скорость накопления продуктов ПОЛ была выше во 2-й группе, но и абсолютные величины их содержания были несколько выше у этих же животных. ПГЭ (табл. 1) прогрессивно усиливался более чем в 2 раза уже через 15 мин после травмы, а затем стабилизировался на уровне 160–200% от контрольных показателей.

Исследование ферментов показало существенное изменение активности клеточных и субклеточных энзимов на протяжении всего эксперимента, что было более выражено во 2-й группе (рис. 1).

Так, активность аминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), содержащихся в митохондриях и цитоплазме практически всех клеток организма, в 1,5–2 раза увеличилась через 1 и 3 часа после травмы, а через 24–48 часов — в 3,5–5 раза по сравнению с контрольными величинами ($p < 0,05$ во всех случаях). Если в ранние сроки после травмы (1–3 часа) более выражено было повышение активности АлАТ, то через 24 и 48 часов в количественном выражении преобладало повышение активности АсАТ, что, видимо, указывало на формирование более

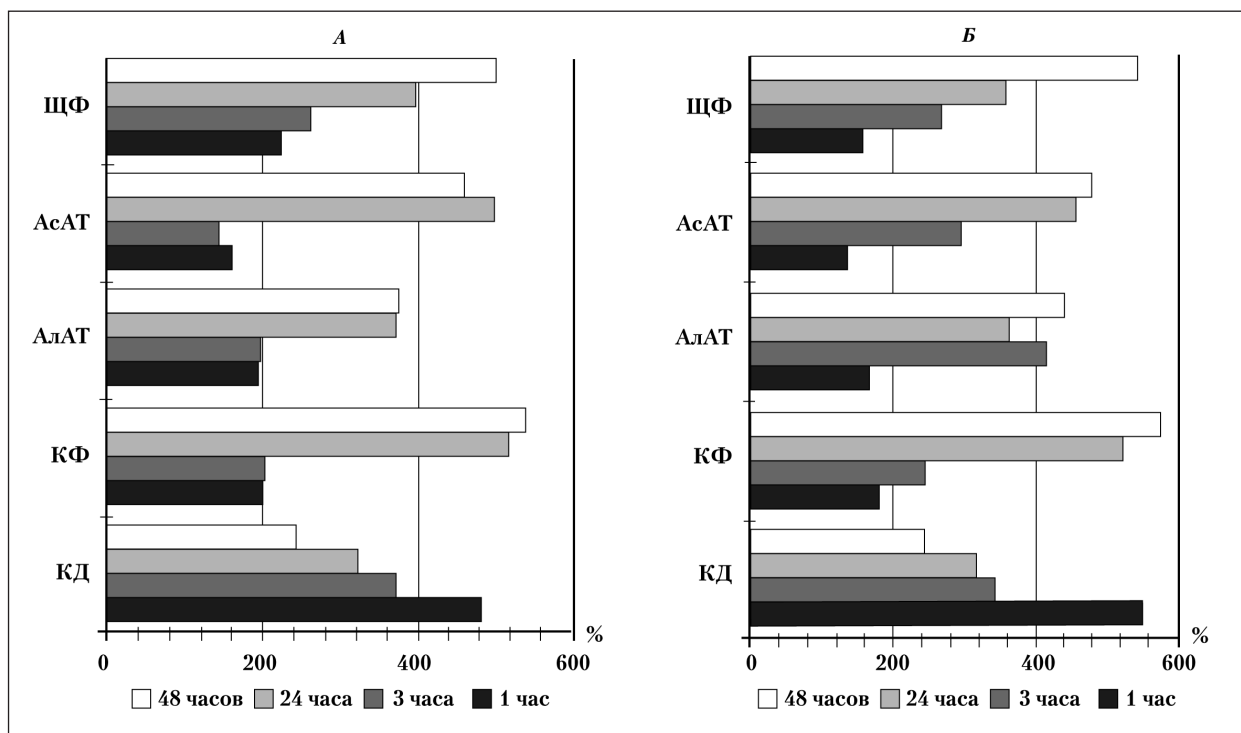


Рис. 1. Активность ферментов крови у животных 1-й (А) и 2-й (Б) групп. Здесь и на рис. 3, 5: по вертикальной оси — время после травмы; по горизонтальной — % от контрольного уровня. * — $p < 0,05$ при сравнении средних величин с контрольной группой.

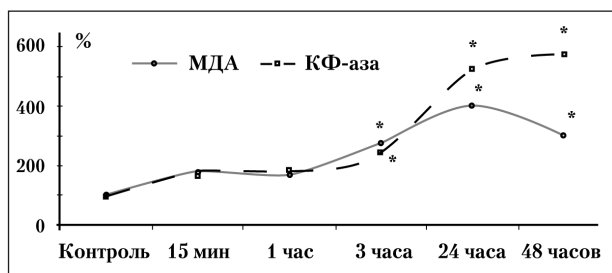


Рис. 2. Содержание в крови малонового диальдегида и активность кислой фосфатазы у животных 2-й группы. % от контрольного уровня. * — $p < 0,05$ при сравнении средних величин с контрольной группой.

глубоких расстройств метаболизма. Активность ЩФ-азы, локализующейся на клеточных мембранах, а так же активность КФ-азы, локализующейся в лизосомах, имели такую же динамику нарастания в крови в течение всего периода наблюдения (с максимумом через 24 и 48 часов после травмы). Самая высокая активность лизосомальной протеиназы — КД в крови была отмечена уже через 1 час, хотя и к концу эксперимента была статистически достоверно выше нормальных величин.

Таким образом, накопление в крови токсических продуктов ПОЛ сопровождалось гиперферментемией. Динамический и комплексный анализ происходящих процессов позволил выявить следующую закономерность. Если повышение содержания продуктов ПОЛ происходило более планомерно, то активность ферментов нарастала ступенчато — с максимумом через 24 часа после травмы. Эту закономерность иллюстрирует рис. 2, где на примере наиболее динамичных показателей — МДА и

КФ-азы во 2-й группе животных хорошо видно, что нарастание содержания вторичного продукта ПОЛ сопровождается скачкообразным приростом активности лизосомального фермента, именно через 24 часа после травмы.

Из этого следовало, что функциональный резерв организма лишь до определенной меры мог компенсировать повреждающее действие постоянно высокой экстрацеллюлярной концентрации токсических продуктов ПОЛ. Срыв компенсаторных механизмов по времени знаменовал окончание острого периода ТБ и, что особенно важно, имел место не только при неблагоприятном, но и при благоприятном ее течении. В подтверждение этого положения свидетельствовали данные по оценке содержания в крови МСМ (рис. 3), которые являются надежными показателями уровня эндогенной интоксикации [1, 2].

Максимальный прирост показателей был отмечен через 24–48 часов после травмы. Это доказало, что именно к этому сроку существенно возрастало количество эндогенных токсинов в крови. Особенно показательным в этом плане были результаты определения МСМ 260 нм, содержание которых в обеих группах достигало максимального прироста через 24 часа после травмы. При этой длине волны регистрируется преимущественно нуклеотидная фракция, что доказывало активное вовлечение в катаболические процессы при ЧМТ не только белков, но и нуклеиновых кислот.

Отсутствие какой-либо разницы между показателями МСМ в 1-й и 2-й группах животных показало, что независимо от тяжести течения ТБ к этому сроку (24 часа после травмы) формировался синдром посттравматической эндогенной интоксикации. Это было

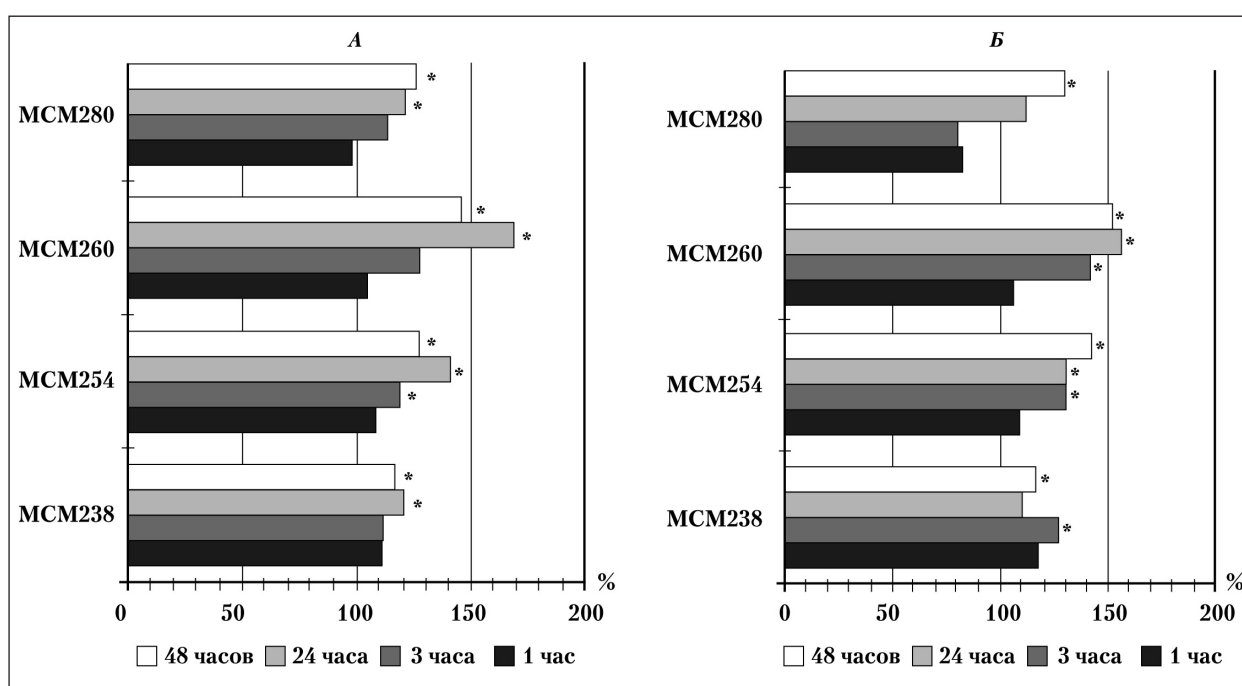


Рис. 3. Содержание молекул средней массы у животных 1-й (А) и 2-й (Б) групп.

Таблица 2

Показатель	Контроль	Группа	Показатели антиоксидантной системы в крови ($M \pm m$)				
			Значения показателей на этапах исследования				
			15 мин	1 час	3 часа	24 часа	48 часов
СОД, Е/мг белка	0,129±0,015	1-я	0,106±0,018	0,038±0,003*	0,023±0,008*	0,056±0,004*	0,009±0,002*
		2-я	0,036±0,003*#	0,117±0,025#	0,030±0,005*	0,034±0,008*	0,005±0,001*
α -ТФ, мкмоль/л	3,22±0,39	1-я	4,23±0,67	3,10±0,30	2,12±0,32	2,21±0,35	2,42±0,19
		2-я	2,87±0,19	3,94±0,48	2,16±0,22	2,23±0,14	2,23±0,19
Каталаза, мк/л	30,0±1,3	1-я	33,0±2,4	30,0±0,7	18,9±2,1*	25,9±0,4	21,0±1,4
		2-я	32,0±5,3	28,3±3,8	25,3±0,6*#	24,0±1,9	17,6±1,5*

обусловлено накоплением в крови гидроперекисей, гиперферментемией и накоплением токсических продуктов в крови (токсемией).

Активность основного фермента антиоксидантной защиты организма — СОД в 1-й группе достоверно уменьшилась (табл. 2) уже через 1 час после ЧМТ. В дальнейшем активность фермента поддерживалась на невысоком уровне.

Во 2-й группе срыв этого звена АОС разворачивался еще раньше — уже через 15 минут после травмы. Столь резкий спад активности СОД сменялся фактическим восстановлением ее контрольного уровня через 1 час после травмы. Однако в дальнейшем активность фермента во все сроки наблюдения была существенно снижена. Необходимо отметить, что если по динамике активности СОД выделенные группы отличались между собой, то по конечному результату разницы не было: в обеих группах через 48 часов после травмы активность СОД снижалась до минимальных, практически нулевых значений.

Статистически значимого снижения концентрации в крови основного антиоксиданта α -ТФ отмечено не было (табл. 2). Активность каталазы у животных 1-й

группы статистически значимо была снижена только через 3 часа, а у животных 2-й группы — через 3 и 48 часов после травмы. Во все остальные сроки наблюдения активность фермента оставалась на уровне контрольных величин.

Заслуживает внимание тот факт, что через 15 минут после травмы активность обоих антиоксидантных ферментов и содержание α -ТФ при благоприятном течении ТБ оставались на контрольном уровне, либо несколько увеличивались, что отражало активацию антиоксидантной активности в ответ на посттравматическую активацию прооксидантных систем. Видимо у этих животных компенсация интенсификации ПОЛ реализовалась за счет достаточно высокой концентрации естественного антиоксиданта α -ТФ и высокой активности каталазы, что реализовалось на фоне резкого снижения активности СОД.

Анализ полученных данных показал, что истощение резервов АОС происходило постепенно и последовательно. В первую очередь истощалась активность СОД, последний резерв которой реализовался при благоприятном течении ТБ через 24 часа, а при неблагоприятном — уже через 1 час после травмы. Во вторую

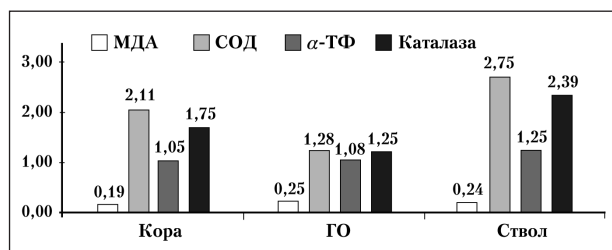


Рис. 4. Среднее содержание малонового диальдегида (МДА; нмоль/мг белка), альфа-токоферола (α -ТФ; нмоль/мг белка), а так же активность супероксиддисмутазы (СОД; Е/мг белка) и каталазы (мккат/мг белка) в гомогенатах коры, гипоталамической области (ГО) и ствола головного мозга в контрольной группе.

очередь снижалась активность каталазы, что было более выражено при неблагоприятном течении ТБ. Можно предположить, что третью линию обороны мог составить α -ТФ, резерв которого мог истощаться в более поздние сроки.

Корреляционный анализ, проведенный по параметрам про- и антиоксидантной систем и тяжести течения ТБ, количественно определенной по балльной шкале оценки степени неврологического дефицита, показал следующее. Показатели активности ферментов: КФ-азы, ЩФ-азы и АлАТ прямо коррелировали с показателями нарушений мышечного тонуса и реакции на боль (r варьировал от +0,60 до +0,63; $p < 0,05$). Соответственно, чем выше была активность ферментов, тем больше были выражены эти показатели неврологического дефицита.

Таким образом установлено, что состояние про- и антиоксидантной систем в динамике острого периода ТБ при ЧМТ имело свои особенности, среди которых отмечены: прогрессирующий рост концентрации в крови ДК и МДА и раннее истощение резервов антиоксидантных систем. Эти процессы более выражены и формировались в ранние сроки при неблагоприятном течении острого периода ТБ. Высокая активность ферментов повреждения обуславливала степень выраженности неврологического дефицита.

Для сравнения состояния ПОЛ и АОС на системном уровне с процессами липопероксидации на тканевом уровне у тех же животных было проведено параллельное исследование некоторых показателей ПОЛ и АОС в трех структурах головного мозга: коре, гипоталамической области и стволе.

На рис. 4 представлено состояние показателей ПОЛ и АОС в группе контрольных животных. Содержание ДК в структурах мозга статистически значимо не отличалось и на рисунке не представлено.

Наибольшим содержанием МДА оказалось в гипоталамической области и стволе, а активность СОД, каталазы и содержание α -ТФ — в стволе головного мозга. В гипоталамической области были обнаружены минимальные активность антиокислительных ферментов и содержание α -ТФ. Соответственно можно предположить, что наибольшим антиоксидантным резервом обладают структуры ствола головного мозга, в меньшей степени — кора, а наименьший резерв имеет гипоталамическая область.

Далее на примере коры головного мозга рассмотрены особенности состояния процессов липопероксидации в ткани головного мозга при ЧМТ (табл. 3). Содержание ДК и МДА в коре головного мозга увеличивалось, достигнув статистически достоверного прироста уже через 1 час после травмы. В дальнейшем оно поддерживалось на стабильно высоких значениях. У животных 2-й группы динамика этих показателей в количественном и качественном отношении существенно не отличалась.

Активность КФ-азы (см. рис. 5) в обеих группах прогрессивно увеличивалась, достигнув почти 4-х кратного прироста уже через 3 часа после травмы ($p < 0,05$). В последующем активность фермента так же была значимо выше (в 2,5–3 раза, $p < 0,05$), чем в контроле. Существенных отличий в динамике ферментной активности между выделенными группами выявлено не было.

Активность КД увеличивалась в меньшей степени: в 1,5–2 раза у животных 1-й группы и в 1,5–2,5 раза у животных 2-й группы. Статистически достоверных различий между группами выявлено не было.

Анализируя эти данные, можно заметить, что максимальному приросту в гомогенатах коры активности КФ-азы через 3 часа после травмы предшествовал прирост содержания ДК и МДА через 1 час после травмы. Это указывало на первичный характер повреждения продуктами ПОЛ клеточных мембран. Максимум повышения активности КД, так же как и продуктов ПОЛ, был отмечен через 1 час после травмы. Раннее увеличение активности этого фермента в крови уже было отмечено (см. рис. 1). Как в 1-й, так и во 2-й группах прирост активности КД в крови составил, соответственно, 479 и 549% ($p < 0,05$ в обоих случаях). В коре головного мозга прирост активности КД был менее выражен и составил, соответственно, 189 и 240% ($p < 0,05$ в обоих случаях). В дальнейшем прирост активности фермента в крови был существенно (в 1,5–2 раза) выше, чем в коре головного мозга. Отсюда можно заключить, что, во-первых, активность КД крайне чувствительна к повреждающему действию продуктов ПОЛ — накопление последних не пред-

Таблица 3

Показатель	Показатели ПОЛ в гомогенатах коры головного мозга ($M \pm m$)		Значения показателей на этапах исследования				
	Контроль	Группа	15 мин	1 час	3 часа	24 часа	48 часов
ДК, нмоль/г	56,4 \pm 2,0	1-я	74,2 \pm 14,5	128,1 \pm 10,8*	164,8 \pm 9,3	128,2 \pm 5,5*	135,3 \pm 7,8*
		2-я	75,4 \pm 7,6	131,2 \pm 8,7*	172,0 \pm 13,3	126,8 \pm 5,6*	120,2 \pm 10,5*
МДА, нмоль/мг белка	0,19 \pm 0,01	1-я	0,24 \pm 0,01	0,42 \pm 0,03*	0,41 \pm 0,01*	0,59 \pm 0,02*	0,73 \pm 0,04*
		2-я	0,27 \pm 0,02	0,39 \pm 0,03*	0,43 \pm 0,02*	0,48 \pm 0,05*	0,68 \pm 0,04*

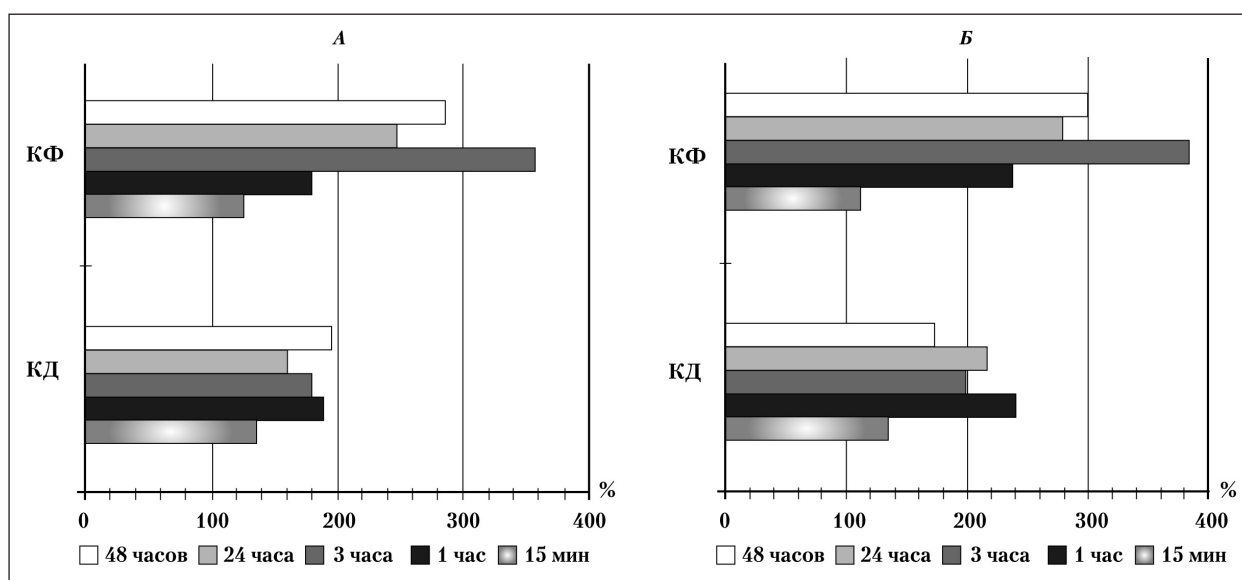


Рис. 5. Активность лизосомальных ферментов в гомогенатах коры головного мозга у животных 1-й (А) и 2-й (Б) групп.

Таблица 4

Показатель	Контроль	Группа	Показатели АОС в гомогенатах коры головного мозга ($M \pm m$)				
			Значения показателей на этапах исследования				
			15 мин	1 час	3 часа	24 часа	48 часов
СОД, Е/мг белка	2,11±0,13	1-я	3,13±0,22*	3,71±0,13*	2,38±0,09	2,20±0,10	1,34±0,09*
		2-я	3,44±0,09*	1,56±0,04*#	1,51±0,10*#	1,47±0,06*#	1,49±0,10*
α -ТФ, нмоль/мг белка	1,05±0,09	1-я	0,80±0,11	0,75±0,10	0,69±0,07	0,56±0,06*	0,42±0,04*
		2-я	0,73±0,06	0,55±0,03*	0,55±0,03*	0,50±0,03*	0,40±0,03*
Каталаза, мккат/мг белка	1,75±0,11	1-я	2,27±0,16	2,27±0,07*	1,75±0,07	1,42±0,10	1,79±0,11
		2-я	2,25±0,31	1,54±0,04#	1,47±0,04*	0,73±0,04*#	0,73±0,02*#

шествует, а идет параллельно с ростом активности фермента. Во-вторых, начальная резкая активация КД являлась максимальной для данного фермента и, в дальнейшем, ее прироста не наблюдалось.

В свете этих фактов становилось ясно, что активация лизосомальных ферментов под влиянием повреждающего действия продуктов ПОЛ при ЧМТ и на системном, и на тканевом уровнях происходит последовательно. На первом этапе (через 1 час после травмы) сравнительно небольшое увеличение содержания продуктов ПОЛ приводит к максимальной активации КД. Затем, в результате существенного накопления продуктов ПОЛ (через 3 часа после травмы) повышалась активность КФ-азы в гомогенатах коры головного мозга. Позже (через 24 часа после травмы) скачкообразно увеличивается активность КФ-азы в крови.

Активность СОД в 1-й группе была выше контрольных значений через 15 минут и через 1 час после травмы (табл. 4), в дальнейшем наблюдалось снижение активности фермента. Во 2-й группе истощение активности СОД началось раньше — уже через 1 час после травмы.

Содержание α -ТФ обнаружило четкую тенденцию к снижению в обеих группах. Активность каталазы в 1-й группе повышалась, достигнув статистически достоверного уровня через 1 час после травмы. В дальнейшем активность фермента поддерживалась на уровне

контрольных величин. Во 2-й группе активность фермента после некоторого увеличения через 15 минут была существенно сниженной во все сроки наблюдения.

Анализ данных показал, что активность АОС коры головного мозга претерпевала изменения, отличные от тех, которые были выявлены на системном уровне. Если в крови было отмечено истощение резервов СОД, снижение активности каталазы при относительно неизменном содержании α -ТФ, то в коре головного мозга на первый план выходило компенсаторное увеличение активности ферментов через 15 минут и 1 час после травмы. Активность СОД статистически значимо снижалась только через 48 часов после травмы, тогда как активность каталазы оставалась на уровне контрольных величин. Более выраженными были сдвиги содержания в ткани α -ТФ: его уровень имел тенденцию к снижению с первых минут после травмы и к концу наблюдения составил всего 40% от контрольного уровня.

Таким образом, если на системном уровне на первый план выходило снижение активности антиоксидантных ферментов (особенно СОД), то на тканевом — в большей степени снижение тканевых резервов α -ТФ при отсроченном умеренном снижении активности антиоксидантных ферментов.

В гипоталамической области и в стволе головного мозга процессы липопероксидации так же, как и в коре

существенно интенсифицировались. Отличиями показателей явилось меньшая активность антиокислительных ферментов в этих структурах мозга, что свидетельствовало о меньшей мощности АОС. Накопление продуктов ПОЛ шло параллельно во всех структурах: было отмечено повышение тканевого содержания ДК с последующим поддержанием высоких значений и двухступенчатый прирост содержания МДА — с первым пиком через 1 час и вторым — через 24 и 48 часов после травмы. Активность лизосомальных ферментов существенно увеличивалась. Пик активности КФ-азы во всех структурах регистрировался через 3 часа после травмы, тогда как пик активности КД в коре был отмечен через 1 час, а в гипоталамической области и стволе — через 3 часа после травмы. Во всех структурах прогрессивно истощались тканевые запасы α -ТФ.

Корреляционный анализ, проведенный по параметрам про- и антиоксидантной систем в тканях головного мозга и тяжести течения ТБ показал следующее. Как и в крови, показатели активности ферментов повреждения прямо коррелировали с показателями неврологического дефицита. Однако, эти связи были более обширными. Так, показатели активности КФ-азы и КД были связаны сильными прямыми связями не только с показателями нарушений мышечного тонуса и реакцией на боль, но так же и с показателями нарушений уровня сознания, дыхания и движения (r варьировал от 0,55 до 0,66; $p < 0,05$). Показатели активности КФ-азы и КД в коре и стволе головного мозга были связаны с показателем суммарного балла (r составил, соответственно, 0,66 и 0,57; $p < 0,05$). Из показателей АОС только содержание α -ТФ в стволе головного мозга имело отрицательные связи (r варьировал от -0,57 до -0,68; $p < 0,05$) почти со всеми показателями неврологического дефицита; с суммарным баллом сила связи была равна -0,58. Эти данные прямо доказали важную роль про- и антиоксидантных систем в

формировании компенсаторно-приспособительных реакций в остром периоде ТБ при ЧМТ. Наиболее значимыми параметрами оказались активность КФ-азы и КД в тканях головного мозга.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило сформулировать ряд основных положений.

1. Независимо от тяжести течения ТБ при ЧМТ уже в остром периоде формировался синдром посттравматической эндогенной интоксикации. В основе его формирования лежал запуск процессов липопероксидации и накопление в крови и тканях продуктов ПОЛ. Это приводило к развитию гиперферментемии и накоплению токсических продуктов (токсемии).

2. Активация лизосомальных ферментов на системном и тканевом уровнях происходила последовательно: на первом этапе накопление продуктов ПОЛ сопровождалось максимальной активацией КД; позже (через 3 часа после травмы) повышалась активность КФ-азы в тканях головного мозга; еще позднее (через 24 часа после травмы) скачкообразно увеличивалась активность КФ-азы в крови.

3. Истощение АОС на системном уровне начиналось со снижения активности антиоксидантных ферментов, тогда как на тканевом — со снижения резервов α -ТФ, при отсроченном умеренном снижении активности антиоксидантных ферментов. Прогрессирующее снижение содержания α -ТФ в тканях головного мозга могло расцениваться как общепатологическая закономерность ТБ при ЧМТ.

4. Учитывая сходность реакций ПОЛ и ферментов, различная тяжесть течения ТБ при ЧМТ определялась адекватностью реакций АОС, истощение которых при неблагоприятном течении ТБ было выражено в большей степени.

9. Долгих В. Т., Захаров И. В. Метаболические нарушения в головном мозге при тяжелой черепно-мозговой травме и методы их коррекции. Актуальные вопросы сочетанной шокогенной травмы и скорой помощи: В кн.: Сб. научн. тр., посвящ. 70-летию НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе и 20-летию отдела (клиники) сочетанной травмы. Санкт-Петербург: НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. СПб.; 2002. 210–219.

10. Иванов Д. Е., Пучилья Д. М., Нисель В. Г. Диагностическое значение изменений активности аминотрансфераз у больных черепно-мозговой травмой. Клини. лаб. диагностика 1999; 3: 44.

11. Германович В. В. Коррекция гипоксических состояний в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. Дальневост. мед. журн. 1999; 4: 66–70.

12. Савченкова Л. В., Лукьянчук В. Д. Современные представления о генезе гипоксического синдрома и принципах его фармакокоррекции: обзор литературы и собственных исследований. Журн. АМН Украины 1997; 3 (4): 554–566.

13. Moore K., Roberts L.J. Measurement of lipid peroxidation. Free Radic. Res. 1998; 28 (6): 659–671.

14. Knight J. A., Pieper R. K., McClellan J. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation. Clin. Chem. 1988; 34 (12): 2433–2438.

15. Ghoch S., Strum J., Bell R. M. Lipid biochemistry: functions of glycerolipids and sphingolipids in cellular signaling. FASEB J. 1997; 11: 45–50.

Литература

1. Ельский В. Н., Кардаш А. М., Городник Г. А. Патопфизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы. Донецк: Новый мир; 2004.

2. Ельский В. Н., Климовицкий В. Г., Золотухин С. Е. и соавт. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. Донецк: ООО «Лебедь»; 2002.

3. Нечаев Э. А., Ревской А. К., Савицкий Г. Г. Синдром длительного сдавливания: руководство для врачей. М.: Медицина; 1993.

4. Зяблицев С. В., Якубенко Е. Д. Взаимоотношения про- и антиоксидантной систем при черепно-мозговой травме. В кн.: Вопросы эксперим. и клин. медицины 1997; 1 (2): 57–59.

5. Pratico D., Reiss P., Tang L. X., Sung S. Local and systemic increase in lipid peroxidation after moderate experimental traumatic brain injury. J. Neurochem. 2002; 80 (5): 894–898.

6. Пуманенко Е. К., Немченко Н. С., Бадалов В. И. Патобиохимические особенности тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы. Вестн. Росс. воен.-мед. академии 2000; 1: 4650.

7. Зяблицев С. В., Якубенко Е. Д., Ковальчук Л. Н. Динамика изменений биоантиоксидантной системы при экспериментальной черепно-мозговой травме. В кн.: Мат-лы Междунар. научн. конф. «Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза», 28–29 сентября 2000 г., Гродно. Гродно: ГрГУ; 2000; ч.1. 187–189.

8. Mylonas C., Kouretas D. Lipid peroxidation and tissue damage. In Vivo 1999; 13 (3): 295–309.

Поступила 17.02.09